

Prof.dr. A.J. Gelderblom

Van massa- naar maatwerk



Universiteit Leiden

Van massa- naar maatwerk

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. A.J. Gelderblom

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
Interne Geneeskunde,
in het bijzonder de Experimentele Oncologisch Farmacotherapie
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 28 oktober 2011



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, zeer gewaardeerde toehoorders,

Welkom en dank voor uw komst naar het fraaie historische academiegebouw van de Universiteit Leiden. Deze oratie, vanwege de leerstoel interne geneeskunde in het bijzonder de experimentele oncologische farmacotherapie, is getiteld “van massa- naar maatwerk”.

Begin jaren 90 tijdens mijn opleiding tot arts aan de Vrije Universiteit koos ik voor het co-assistentenschap medische oncologie op de afdeling van professor Pinedo. Het was namelijk alom bekend onder de studenten, dat je daar, wat ze nu zouden zeggen, “de zieke skills” van het lichamenlijk onderzoek goed in de praktijk kon leren. De meeste patiënten hadden wel ergens een of meerdere tumoren, in jargon ook wel massa’s genoemd. Uiteindelijk was dat natuurlijk helemaal niet het belangrijkste. Het bleek dat ik daar geïnspireerd zou worden om voor het vak medische oncologie te kiezen vanwege de verwevenheid van patiëntenzorg en wetenschap bij een levensbedreigende ziekte. Kortom de situatie in de kliniek of in de spreekkamer bleek een uitstekende en blijvende inspiratiebron voor het oplossen van oncologische vraagstukken. De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en de betere inzet van bestaande middelen is één van die vraagstukken.

In tegenstelling tot de huidige economie, is de oncologie helaas nog steeds een groeimarkt. Dat gaat natuurlijk steeds meer wringen. Sinds 2008 is kanker doodsoorzaak nummer 1. In het in september j.l. verschenen rapport “Kanker in Nederland tot 2020” van het Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) staat dat er dit jaar voor het eerst meer dan 100.000 mensen te horen krijgen dat ze kanker hebben en waarschijnlijk in 2020 123.000 mensen. Die toename in de incidentie van kanker ligt deels aan de vroegopsporing en aan het feit dat de groep oudere mensen steeds groter wordt. Andere, vermijdbare, oorzaken dragen in ongeveer de helft van de gevallen bij. Zoals roken dat

1/3 van de gevallen veroorzaakt, maar ook alcohol, inactiviteit, overgewicht, overmatig zonlicht en kankerverwekkende stoffen uit het milieu zoals asbest.

De verwachting is dat het aantal mensen dat jaarlijks overlijdt aan kanker toeneemt van 42.000 nu naar 50.000 in 2020. Het goede nieuws is dat de 5-jaars overleving na het stellen van de diagnose kanker de laatste 10 jaar bij mannen met 13% is toegenomen naar 54% en bij vrouwen met 6% naar 63%. Meer dan de helft van de mensen met kanker geneest dus, en, we hebben dus al belangrijke vooruitgang geboekt ondanks de toegenomen incidentie. Deze verbetering komt onder andere door betere behandelingen. Maar het kan en moet nog beter, en dat is mogelijk door verdere verbetering van de kwaliteit van de kankerzorg.

Suggesties ter verbetering van de kwaliteit van de kankerzorg zijn recent vastgelegd in het onder voorzitterschap van hooggeleerde Van der Velde tot stand gekomen KWF rapport “Kwaliteit van Kankerzorg in Nederland”. In dit rapport staan de woorden transparantie en concentratie centraal. Transparantie wordt gebaseerd op kwaliteitsindicatoren die door verschillende belanghebbenden op totaal verschillende manieren worden vastgesteld. Hierdoor ontstaat er een wildgroei aan ranglijstjes, die vaak niets zeggen over de echte kwaliteit van zorg in een instelling. Een ziekenhuis kan bijvoorbeeld in het ene lijstje vrijwel bovenaan staan en in het andere onderaan. Het is nu aan de professionals zelf de leiding te nemen en structuur aan te brengen in deze indicatoren.

Een van de verbeterpunten betreft de zorg voor zeldzame soorten van kanker ook wel laagvolume zorg genoemd. Dat concentratie van laagvolume zorg leidt tot verbetering van de zorg komt uit diverse studies. Het is daarom goed dat alle beroepsgroepen die betrokken zijn bij de behandeling van de kankerpatiënt nu gezamenlijk werken aan een zogenaamd normeringsrapport voor de oncologische zorg in Nederland. Dat is een soort checklist of je voldoende patiënten met een

bepaalde aandoening ziet en voldoende expertise in huis hebt om die kankerpatiënt goed te kunnen behandelen of dat je beter naar een gespecialiseerd centrum verder uit de buurt kan verwijzen. Een consequentie van dergelijke ontwikkelingen is dat er in de regio van het voormalig Integraal Kankercentrum West, nu meerdere initiatieven ontplooid worden.

Er ontstaan nu bijvoorbeeld grote samenwerkingsverbanden tussen de perifere ziekenhuizen in de Groene Hart/Haagse regio rondom de A12 en in de Delft/Zuid-Haagse regio rondom de A4. Deze samenwerkingsverbanden zijn met name ontstaan om voldoende aantallen patiënten te halen en dus tegemoet te komen aan de criteria die van buitenaf gesteld worden.

Wat binnen een dergelijke constructie ontbreekt is primaire aandacht voor innovatief onderzoek en onderzoek in tegenstelling tot in een academisch ziekenhuis. En stilstand is achteruitgang. Ik ben er daarom groot voorstander van dat het LUMC bij deze initiatieven niet alleen aan tafel zit maar ook leidend is als oncologisch innovatiecentrum en daarmee als academisch referentiecentrum behouden blijft voor de regio. Nederland is van oudsher sterk in de onderzoeksstructuur en participatie, een gegeven waar we trots op moeten zijn, maar wat we niet verloren moeten laten gaan in het nieuwe Nederlands oncologisch landschap. In het verlengde daarvan vind ik dat het LUMC erbij gebaat zou zijn de oncologische zorg discipline overschrijdend in een oncologisch centrum te centreren met een eigen zorgbudget: ik verwacht namelijk dat centralisatie van oncologische zorg binnen het LUMC ook kwaliteitsverhogend zal werken. Onze afdeling klinische oncologie bestaat bijvoorbeeld al uit de subafdelingen medische oncologie en radiotherapie. Een dergelijke gecombineerde afdeling is uniek in Nederland en biedt mogelijkheden de gecombineerde behandelingen verder te verbeteren.

Een andere manier om de kwaliteit van kankerzorg te verbeteren is terug te voeren op de titel van mijn oratie: van massa- naar maatwerk. Wat ik hiermee bedoel is dat we zo veel

mogelijk van een one-size-fits-all-benadering moeten naar een zo exact mogelijke selectie voor start van de behandeling met oncologische medicijnen. Hiermee wordt de effectiviteit van een behandeling binnen een bepaalde patiëntengroep verhoogd, de kosten per patiënt verlaagd en de kans op bijwerkingen mogelijk beter voorspelbaar of verkleind: met recht is dat ook kwaliteit van kankerzorg te noemen. Dit brengt ons naar de leerstoel experimentele oncologische farmacotherapie binnen de interne geneeskunde waar het vandaag om gaat.

Allereerst is het voor mij als internist-oncoloog duidelijk dat medicamenteuze antitumor behandelingen binnen de oncologie alleen door een oncoloog die ook internist is gegeven moeten worden, uitzonderingen nagelaten, of in het geval van hormoontherapie op zijn minst in overleg met een internist-oncoloog.

Deze behandelingen vereisen namelijk een brede kennis van de farmacologie en het bijwerkingenpatroon waarvoor internistische kennis aangewezen is. Het zou niet juist zijn deze behandelingen geheel aan een van de andere oncologische specialismen over te laten. Multidisciplinair teamwerk, met inbreng van ieders eigen expertise is het codewoord waar de patiënt uiteindelijk het beste bij vaart.

Met de experimentele oncologische farmacotherapie wordt de ontwikkeling van geneesmiddelen voor kanker bedoeld op basis van experimenten. Ik zal u de ontwikkeling van dit vak kort proberen te schetsen en aan de hand van een aantal voorbeelden vanuit eigen onderzoek aangeven wanneer de weg van massa- naar maatwerk aan de orde is. Grofweg zijn de middelen die we gebruiken bij kanker te verdelen in 4 groepen: hormoontherapie, chemotherapie, doelgerichte biologische therapie en immuuntherapie.

De hormoontherapie stamt uit het einde van de 19^{de} eeuw toen de chirurg Sir Beatson een patiënte met lokaal uitgebreide,

niet meer te opereren, borstkanker succesvol behandelde door de eierstokken operatief te verwijderen. Hij kwam op dit originele idee door de observatie dat er een relatie was tussen de melkproductie en eierstokfunctie bij koeien. Pas in de late jaren 50 van de vorige eeuw werden de zogenaamde anti-oestrogenen ontdekt die eveneens invloed hadden op borstkanker. Het zou tot in de jaren 70 van de vorige eeuw duren totdat er een medicijn, genaamd tamoxifen, dat geflopt was als anticonceptiepil, werkzaam bleek tegen uitgezaaide borstkanker. Het duurde tot in de jaren 80 totdat het ook aanvullend ingezet werd om meer patiënten te genezen na een operatie vanwege hoogrisico borstkanker. Uiteindelijk was pas begin jaren 90 duidelijk dat een deel van de borsttumoren geen hormoonreceptoren hebben en daarom niet op deze behandeling reageren. En nog steeds is er discussie in welke mate de oorspronkelijke tumor en de uitzaaiingen kunnen verschillen in hormoongevoeligheid.

Dit voorbeeld geeft aan hoe lang het kan duren voordat een medicijn geregistreerd is en gebruikt wordt voor de juiste patiëntengroep, met andere woorden hoe lang het duurt voordat er van massa- naar maatwerk gegaan kan worden.

Toch blijkt tamoxifen ook bij een deel van de patiënten met hormoongevoelige tumoren niet te werken en een van de hypothesen is dat dit zou kunnen liggen aan het genotype CYP2D6 dat codeert voor een leverenzym dat tamoxifen omzet in zijn farmacologisch actieve vorm. Sommige mensen zitten genetisch zo in elkaar dat ze minder van dat enzym aanmaken en dus ook minder baat hebben bij behandeling met dat medicijn. De genetische informatie kan op het niveau van de allerkleinste DNA bouwstenen variëren, we noemen dat Single Nucleotide Polymorfismen of SNPs, maar de genetische informatie kan ook op een complexer genetisch niveau variëren, waar ik u nu niet mee zal lastig vallen. Overigens heet deze manier van onderzoek waarbij gezocht wordt naar een relatie tussen een variatie in het erfelijk DNA en de uitkomst van een medicamenteuze behandeling farmacogenetica.

Ondanks het feit dat farmacogenetica maar een deel van de kans op bijwerkingen of succes van een medicamenteuze antitumorbehandeling voorspelt, kan het toch een deel van het vereiste maatwerk opleveren. Een ander voordeel van farmacogenetica is dat het erfelijk DNA materiaal makkelijk te verkrijgen is, b.v. uit sputum of uit een buisje bloed. De studie die de relatie tussen de eerder genoemde CYP2D6 SNPs en de uiteindelijke uitkomsten van aanvullende tamoxifen therapie bij borstkanker onderzoekt, de prospective CYPTAM studie, heeft in zeer korte tijd veel patiënten gerecruteerd dankzij enthousiaste participatie van oncologen en chirurgen binnen en buiten de regio. De studie wordt gecoördineerd door promovendus Vincent Dezentjé. Danny Houtsma bestudeert het zelfde principe maar dan voor de nieuwere hormoontherapie, de zogenaamde aromatase-remmers, terwijl Frans Opdam zich meer bezighoudt met de vertaling van de genetische codering naar de direct waarneembare fysiologische eigenschappen, de zogenaamde fenotyperingsstudies. Fenotyperingsstudies hebben als voordeel boven farmacogenotyperingsstudies dat ze ook andere factoren meenemen ter voorspelling van de blootstelling aan een medicijn, als nadeel hebben ze dat ze bewerkelijker zijn om uit te voeren.

Uiteindelijk zijn er natuurlijk nog veel andere factoren die bepalen of een medicijn zijn werk doet. Een simpel voorbeeld is: als een pil niet trouw wordt ingenomen, dan zal het waarschijnlijk niet werken, toch komt dat relatief vaak voor. Andere voorbeelden van invloeden van buitenaf zijn er genoeg zoals interactie met andere medicatie of met voeding. Een oplossing hiervoor zou bloedspiegelbepalingen ofwel therapeutische drug-monitoring zijn met eventuele individuele dosisaanpassing, een terrein waar ik samen met collegae Van Erp en Den Hartigh met veel plezier aan samenwerk.

Ik zal u verder meenemen langs de middelen die de medisch oncoloog gebruikt. De hormoontherapie heb ik zojuist besproken. De volgende is chemotherapie. Chemotherapie

is na de tweede wereldoorlog in eerste instantie door toevalligheden ontdekt en later werd dit meer systematisch gedaan door het massale drug-screeningsprogramma van het National Cancer Institute in de Verenigde Staten vanaf de jaren 50. Vrijwel alle in de natuur voorkomende producten zijn getest op kankercellen. Tegenwoordig wordt steeds vaker doelgericht op basis van moleculair-biologische voorkennis van een bepaalde ziekte in combinatie met chemische kennis van antikanker moleculen gekozen voor een ontwikkelingsstrategie, maar daarover later meer. Veel van de middelen die uit de eerder genoemde screeningsprogramma's voortkwamen hebben een lange weg van soms wel tientallen jaren doorgemaakt voordat ze beschikbaar waren voor gebruik bij mensen. Dat komt door het feit dat er eerst uitgebreid preklinisch onderzoek moet plaatsvinden waarin vastgesteld wordt dat het medicijn niet alleen tegen een individuele kanker cel in een kweekmedium werkt, maar ook tegen tumoren bij proefdieren. Bovendien moet er voldoende bekend zijn over de bijwerkingen en de farmacologie van het middel bij proefdieren voordat patiënten eraan blootgesteld worden. Vervolgens moet de daadwerkelijke pil of injectievloeistof nog ontwikkeld worden voor rationeel en veilig menselijk gebruik wat ook de nodige vertraging kan opleveren.

De klassieke verdere ontwikkeling vindt dan plaats via fase I onderzoek in een kleine groep patiënten om inzicht te krijgen in de biologische effecten op patiënt en tumor, maar vooral om de optimale dosis vast stellen voor verder fase II onderzoek.

Fase I studies moeten aan hoge eisen voldoen en zijn gecompliceerd om uit te voeren en kunnen dus alleen maar in academische ziekenhuizen en het NKI gedaan worden. In fase II studies wordt er vooral gekeken naar het effect van de nieuwe behandeling bij een grotere groep patiënten met dezelfde aandoening en vervolgens wordt in vergelijkend fase III onderzoek onderzocht of er meerwaarde is qua antitumorwerking, overleving en kwaliteit van leven ten opzichte van de standaard behandeling. Pas dan kan een medicijn geregistreerd

worden. De praktijk is vaak weerbarstig. De ontwikkelingsduur van een nieuw antikanker-medicijn is momenteel gemiddeld 16 jaar. Minder dan 1 van de 20 oncologische medicijnen die de trechter van het klinisch onderzoek ingaat wordt uiteindelijk geregistreerd en de ontwikkelingskosten per nieuw geregistreerd medicijn zijn het laatste decennium verdubbeld tot een astronomisch bedrag van 1 miljard Euro. Dat laatste komt deels ook door de toegenomen regelgeving, die in mijn ogen zeker ook wel wat minder kan. U zult begrijpen dat medicijnontwikkeling een lange en zeer kostbare weg is. We hoeven trouwens geen medelijden te hebben met de farmaceutische industrie want blijkbaar is het nog steeds een lucratieve business met als gegeven dat de incidentie van kanker nog steeds toeneemt en de behandelingen langduriger en soms chronisch zijn. Die hoge ontwikkelingskosten zijn terug te vinden in de prijs die voor een behandeling betaald wordt. Op dit moment zijn er 900 antikanker medicijnen in ontwikkeling en de uitgaven staan op nummer 4 na diabetes, longziekten en reumatologie. Helaas is het meestal toch nog zo binnen de oncologie dat een medicamenteuze behandeling gemiddeld slechts in 20-60% van de gevallen werkt of bij een deel van de patiënten lichte tot zelfs ernstige bijwerkingen kan geven. Dus er is hier beslist ruimte voor meer maatwerk, het liefst al tijdens de ontwikkeling van een geneesmiddel, maar bij de middelen die al op de markt zijn zal dit pas achteraf gaan.

Maatwerk is gebaseerd op predictie, dus voorspelling van het effect van een behandeling. Predictie kan op basis van klinische variabelen, maar ook op basis van predictieve laboratoriumtesten. Sommigen van die testen worden in de praktijk al gebruikt om patiënten te selecteren voor behandeling zoals de eerder genoemde hormoonreceptor-bepalingen. Ik verwacht een uitbreiding van het palet aan predictieve laboratoriumtesten in de nabije toekomst op basis van het feit dat deze testen enerzijds goedkoper worden door verbeterde technieken en anderzijds door toegenomen aandacht voor het belang van deze testen. Hoe groter de consequenties van een dergelijke test, hoe belangrijker het

is dat er voldoende ervaring mee is en er kwaliteitscontrole plaatsvindt. Onder die voorwaarden ben ik er voorstander van dat deze testen volledig meegenomen worden in het vergoedingensysteem. Uiteindelijk zal dit ten goede komen aan zowel de kwaliteit als de kosteneffectiviteit. De huidige tendens is dat tijdens fase II onderzoek al gezocht wordt naar predictieve factoren, met een modewoord ook wel biomarkers genoemd. In het registratie fase III onderzoek kunnen deze biomarkers dan gevalideerd worden. Ook bij de huidige chemotherapie van dikkedarmkanker kan een rol bestaan voor maatwerk, niet in de laatste plaats om de patiënt in de spreekkamer vooraf beter te kunnen informeren over de kansen op succes en bijwerkingen van de voorgestelde behandeling en om eventuele bijwerkingen preventief of vroegtijdig te behandelen. In dat kader hebben we in samenwerking met de klinische hoofdonderzoekers van de opeenvolgende landelijke CAIRO studies en dankzij internist-oncologen van alle participerende ziekenhuizen in Nederland uitgebreid onderzoek gedaan bij patiënten die behandeld worden met chemotherapie vanwege uitgezaaide dikkedarmkanker. We zijn nu bezig om bevindingen van een door het KWF gesponsorde genomwijde associatie studie onafhankelijk te valideren bij vergelijkbare patiënten. Validatie is de enige manier om verder te komen met maatwerk op basis van farmacogenetica.

De derde behandelingsmethode die in het arsenaal van de medisch oncoloog terug te vinden is, is de doelgerichte biologische therapie met medicijnen die groesignalen blokkeren die kenmerkend zijn voor een specifieke tumor. Het mooie hiervan is dat er een specifieke afwijking in de tumorcel aangepakt wordt die aanleiding geeft tot celdeling, tumorgroei en uitzaaiing. Het eerste voorbeeld daarvan binnen de medische oncologie heb ik iets meer dan 10 jaar geleden van dichtbij mogen meemaken tijdens mijn opleiding tot oncoloog in de Daniël den Hoed Kliniek. Ik deed daar onder meer promotieonderzoek onder begeleiding van de hooggeleerde Verweij. Het was indertijd indrukwekkend om uitbehandelde

patiënten, uit te nodigen om terug te komen naar de kliniek om ze te laten meedoen aan een fase I studie met, wat later bleek, een kans van maar liefst 80% op effectiviteit. U kunt zich voorstellen dat dat echt motiverend is om verder te gaan in het klinisch onderzoek en op zoek te gaan naar andere ziekten waar wellicht ook dergelijke successen te behalen zijn. De patiënten waar het hier om ging zijn de patiënten met een zogenaamde Gastrointestinale Stroma Tumor ofwel GIST. Deze patiënten hebben vaak een activerende mutatie in een receptor, een soort antenne, op het celoppervlak van de tumorcel, die aanleiding geeft tot ongecontroleerde tumorceldeling. Deze geactiveerde receptor kan geblokkeerd worden door een specifieke remmer genaamd imatinib. En als dat niet meer werkt door de breder werkzame bloedvatnieuwvormer-remmer sunitinib. Hiermee is de gemiddelde levensverwachting van patiënten met uitgezaaide GIST verzesvoudigd en de kans op genezing na operatie voor hoogrisico patiënten verdubbeld. Je kan gerust spreken van een revolutie binnen de oncologie. GIST is een ziekte die mijn interesse heeft behouden na de overgang naar het LUMC en inmiddels is het LUMC een van de GIST referentie centra en zien we veel patiënten voor participatie in klinische studies met nieuwe medicijnen tegen deze ziekte. Dat er door een weduwe van een van mijn GIST patiënten de stichting Engiftvoorgist is opgericht die het GIST onderzoek in het LUMC steunt is natuurlijk een enorme stimulans. Het contact met de zeer actieve patiëntenvereniging contactgroep GIST is dat natuurlijk ook.

U kunt zich voorstellen dat het fantastisch is om sommige patiënten nu al 10 jaar op je spreekuur te zien, die een ziekte hebben waar de gemiddelde levensverwachting vroeger minder dan een jaar bedroeg. Deze patiënten functioneren uitstekend met een chronische ziekte dankzij een therapie op maat. Wat zou het mooi zijn als dat concept voor alle tumoren zou gelden.

Een belangrijke groep patiënten in het LUMC is van oudsher de patiënten met sarcomen. Het LUMC is bijvoorbeeld al

jarenlang de thuisbasis van de Nederlandse Commissie voor Beentumoren. Sarcomen zijn relatief zeldzame tumoren, ongeveer 2% van het geheel, die uitgaan van het bind- en steunweefsel zoals botten, kraakbeen, vet, vaatwand, zenuwen en spieren. GIST maakt onderdeel uit van deze groep aangezien het uitgaat van de wand van het maagdarmsstelsel en zich daardoor onderscheidt van maag- of dikke darmkanker, dat uitgaat van de slijmvliesbinnenzijde. We onderscheiden inmiddels meer dan 50 soorten sarcomen, waarvan meer dan de helft gekenmerkt wordt door een genetische afwijking in de tumor, die zich soms leent voor doelgerichte therapie en dus maatwerk. Een sarcoom is dus een ideale tumor voor doelgerichte therapie.

Op het gebied van sarcomen is er nauwe samenwerking in het LUMC binnen de afdeling met de radiotherapeuten en daarbuiten met de afdelingen orthopedie, met name collegae Dijkstra en Van der Sande, de afdeling heilkunde, met name collega Hartgrink en met de afdelingen thorax- en neurochirurgie, radiologie en pathologie. Preklinisch wordt de denktank voor nieuwe aangrijpingspunten voor therapie geleid door de hooggeleerde Hogendoorn en voor wat betreft kraakbeentumoren door dr. Bovee. In de samenwerking met de afdeling pathologie gaan we spannende tijden tegemoet nu we met Europese sponsorgelden de vertaalslag gaan maken van het preklinische concept naar vroegklinische studies met nieuwe middelen voor patiënten met osteosarcomen, Ewing-sarcomen, reusceltumoren van het bot en kraakbeen tumoren in het zogenaamde EUROSARC project. Speerpunt bij deze studies is het ontwikkelen van zogenaamde biomarkers voor effectiviteit van deze behandelingen en dus selectievere inzet van dure geneesmiddelen op termijn. Hier gaan we dus van de one-size-fits-all-benadering naar maatwerkbehandeling van subtypes.

De relatieve zeldzaamheid van sarcomen en zeker van ieder van de subtypes op zich heeft ertoe geleid dat de medische behandeling van sarcomen over het algemeen

plaats vindt in gespecialiseerde centra binnen internationale samenwerkingsverbanden. Voor wat betreft het osteosarcoom, een tumor die primair uitgaat van het bot, heb ik de eer gehad het voorzitterschap van de Europese Osteosarcoma Intergroup, kortgezegd EOI, over te nemen van de vermaarde LUMC orthooped emeritus hoogleraar Taminiau. Binnen de EOI zijn in de laatste 2 decennia meer dan 1300 patiënten met een osteosarcoom in studieverband behandeld en dit heeft belangrijke informatie opgeleverd voor toekomstige patiënten. Inmiddels participeert de EOI in wereldwijde studies waardoor er nu sneller voortgang geboekt kan worden bij deze ziekte. Van oudsher maakt het LUMC voor wat betreft het onderzoek bij sarcomen deel uit van de zogenaamde Soft Tissue and Bone Sarcoma Group van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer, de EORTC. Het mooie van dergelijke internationale samenwerkingsverbanden is dat het niet alleen mogelijk is om voldoende kritische massa te hebben om vooruitgang te maken bij zeldzame tumoren, maar het is ook een mogelijkheid om grootschalig onafhankelijk academisch onderzoek te doen. Het is dan ook vanuit die motivatie dat ik nu al enkele jaren daar actief aan bijdraag in de board van de EORTC. Botsarcomen komen vooral voor tijdens de adolescentie en dat zorgt ervoor dat de behandeling een specifieke uitdaging is. Sinds het verleggen van de aandachtsgebieden binnen de afdeling kindergeneeskunde van het LUMC zien wij weer meer adolescenten op onze afdeling, wat niet alleen medisch inhoudelijke maar ook sociaalpsychologische expertise vereist. Sinds de introductie van chemotherapie voor deze ziekte is de kans om te overlijden 3x zo klein. Helaas is het nog steeds zo dat zo'n 40% van deze veelal jonge patiënten uiteindelijk overlijdt. Ik ben daarom blij dat er in Leiden het initiatief genomen is om het hospice Xenia voor adolescenten op te richten, een uniek initiatief in Nederland.

Onze speciale aandacht gaat uit naar deze groep jonge patiënten met sarcomen die te groot is voor het servet en te klein voor het tafellaken. Deze groep heeft wel recht op de

meest optimale behandeling in een centrum gespecialiseerd in de behandeling van sarcomen en anderzijds op de beste palliatieve zorg als genezing niet meer mogelijk is. Het liefst tussen leeftijdsgenoten en met aandacht voor de specifieke wensen voor deze leeftijdsgroep.

Voor wat betreft de behandeling van weke delen sarcomen zijn we de laatste jaren gelukkig ook verder gekomen. Enkele jaren geleden hadden we alleen de chemotherapeutica adriamycine en ifosfamide beschikbaar. Inmiddels zijn we ook hier maatwerk gaan toepassen waarbij in de wekedelensarcomen centra trabectedine als weesgeneesmiddel beschikbaar is gekomen voor de myxoïde lipo en leiomyosarcomen en pazopanib voor de non-lipo wekedelensarcomen. Daarnaast hebben we aangetoond dat imatinib werkzaam is bij dermatofibrosarcoma protuberans en reusceltumoren van de weke delen. Andere middelen blijken ook effectief tegen zeldzame subtypen sarcomen zoals mTOR-remmers bij PEComen, denosumab bij reuscel tumoren van het bot, angiogeneseremmers bij alveolaire soft-part-sarcomen en insuline groeifactorreceptor-remmers bij een deel van de patiënten met een Ewing-sarcoom. Deze lijst groeit nog steeds en de sarcomen kunnen gezien worden als een voorbeeld van een tumortype waar maatwerk de oplossing blijkt te zijn. Wij zien deze verschuiving ook bij andere, meer frequente tumortypes optreden. De tijd dat borstkanker als één ziekte beschouwd werd ligt ver achter ons en de oncoloog van vandaag heeft te maken met steeds meer subgroepen patiënten waarvoor gelukkig ook steeds vaker specifieke behandelingen mogelijk zijn.

Een ander voorbeeld van ons klinisch onderzoek op het gebied van de doelgerichte therapie is het onderzoek dat zich richt op een oplossing voor patiënten met uitbehandelde uitgezaaide dikkedarmkanker die ook een activerende mutatie in de tumor hebben, in dit geval van K-ras. Bij afwezigheid van deze mutatie is er nog een behandelingsmogelijkheid met een zogenaamd antilichaam tegen de epitheliale

groeifactorreceptor, afgekort EGFR. Voor de 40% van de patiënten met een aanwezige K-ras-mutatie is die er niet. Om die groep patiënten toch te kunnen helpen doen we een poging de functie van die activerende K-ras-mutatie te blokkeren met de cholesterolverlager simvastatine, waarna dit met een antilichaam tegen EGFR gecombineerd wordt. Nadat het concept door Lisanne Krens in het laboratorium van de apotheek onder leiding van Tahar van der Straaten was gevalideerd lopen er nu 2 klinische studies die gecoördineerd worden door Jara Baas. De tijd zal het leren of dit concept in de praktijk werkt. Spannend is het zeker. Een andere veelbelovende behandeling die we nu gaan testen is de behandeling tegen het uitgezaaide ooglaneloom, een ziekte die ook gekenmerkt wordt door een activerende mutatie in de tumor. Bekend is dat geen enkel medicijn effectief is tegen deze tumoren. Mede door samenwerking met afdeling oogheelkunde, dat landelijk referentiecentrum is voor deze aandoening, kunnen we deze doelgerichte behandeling met een zogenaamde PKC-remmer als een van de 3 eerste centra ter wereld gaan proberen. Of het net zo een succesverhaal als bij GIST gaat worden weten we natuurlijk niet, maar die potentie heeft het wel.

De vierde behandelingsmogelijkheid van de internist oncoloog is immuuntherapie. Nadat de klinische toepasbaarheid binnen de solide oncologie jarenlang beperkt was tot interferon bij het niercelcarcinoom, zijn hier de laatste jaren ontwikkelingen. Er lopen nu in het LUMC diverse projecten met de combinatie van chemotherapie en immunotherapie bij gynaecologische tumoren en er zijn plannen over immunologische behandelingen bij bottumoren, hoofd/hals-tumoren en GIST. Respectievelijk dr. Kroep, Lankester en Van Hall zijn hier bij betrokken.

Nadat eerder therapeutische vaccinatie tegen voorloperstadia van schaamlipkanker al binnen het LUMC was ontwikkeld mede door hooggeleerde Van der Burg, hoofd van het lab oncologie, is de registratie van een echte immuuntherapie-

behandeling van het uitgezaaide melanoom met anti CTL-A4 nu een feit. Het percentage patiënten met uitgezaaid melanoom dat na 5-jaar nog in leven is, en dus mogelijk genezen, is door deze behandeling verdubbeld naar 20%. De grote uitdaging voor de toekomst zal zijn deze 20% voor start behandeling te scheiden van de 80% die daar minder baat bij heeft. Deze behandeling heeft de discussie over de kosten van geneesmiddelen nieuw elan gegeven. De enorm hoge kosten van dit medicijn zijn niet op te brengen zonder extra financiële middelen voor de centra waar de behandeling zal plaatsvinden en mijn mening is dat het uiteindelijk een keuze van de politiek moet zijn hoe hier mee om te gaan. Grotere Europese landen hebben de mogelijkheid om te onderhandelen met de fabrikant over de prijs en een klein land als Nederland, dat daardoor steeds weer de hoofdprijs betaalt, zou zich hierbij moeten aansluiten. Zaken zoals de net besproken dure geneesmiddelen staan prominent op de agenda van de Nederlandse Vereniging van Medische Oncologie, de NVMO: een vereniging waar ik mij vanwege mijn toekomstige bestuurstaak vol enthousiasme voor inzet. Ik denk dat we tot dusver heel tevreden kunnen zijn hoe de NVMO commissie Beoordeling Oncologische Geneesmiddelen (commissie BOM) telkens weer erin geslaagd is een afgewogen oordeel namens de beroepsgroep te geven. De commissie BOM geeft dus aan of een oncologisch geneesmiddel meerwaarde heeft en de politiek zou moeten aangeven of het middel betaalbaar is: deze discussie moet niet in de spreekkamer tussen arts en patiënt plaatsvinden. Toch zijn er nog veel grijze vlekken waar aan gewerkt wordt, met name de indicaties voor medicamenteuze behandelingen van zeer zeldzame ziektebeelden en de keuzes ten aanzien van vervolgbehandelingen in de latere lijnen. Over het algemeen denk ik dat de medisch oncoloog in Nederland geen behandelingen voorstelt met een te beperkte kans op effectiviteit, ondanks het beeld dat er soms heerst van de oncoloog die maar doorbehandelt.

Integendeel, voor een medisch oncoloog is het vaak een van de moeilijkste gesprekken om uit te leggen dat een bepaalde

door de patiënt gewenste antitumor-behandeling niet of niet meer zinvol is. Het eventueel aanbieden van experimentele behandelingen is een beter alternatief in dit soort situaties en het komt uiteindelijk de toekomstige patiënten ten goede.

Het geneesmiddelenonderzoek is gebonden aan strenge regels vastgelegd in de wet medisch onderzoek en uitgevoerd conform de regels van Good Clinical Practice. De regelgeving is de laatste 10 jaar enorm veel bureaucratischer geworden waardoor het doen van klinisch onderzoek veel duurder is geworden. Het betekende bijna het einde van het door de onderzoekers zelf geïnitieerde niet volledig gesponsorde klinisch onderzoek. Enerzijds is het goed dat er regelgeving is, anderzijds is er een noodzaak die regels hanteerbaarder te maken en de administratie te verminderen. Het besluit om de locale toetsingsprocedure van medisch-ethische commissies te vereenvoudigen is een fraai voorbeeld van efficiency, maar er zijn nog veel andere mogelijkheden. Een andere ontwikkeling die het doen van patiëntgebonden onderzoek gemakkelijker heeft gemaakt in Nederland is de Code Goed Gebruik zoals die is opgesteld door de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (Federa) onder leiding van hooggeleerde Coebergh. Deze regeling is uniek en maakt onderzoek met geanonimiseerd patiëntenmateriaal voor Nederland mogelijk. We hebben hier bijvoorbeeld met het zogenaamde SUTOX consortium gebruik van kunnen maken. Wij waren daardoor in staat wereldwijd voorop te lopen met farmacogenetisch onderzoek met suntinib in een uniek, vanuit het LUMC geïnitieerd, samenwerkingsverband tussen 6 oncologische centra.

De eisen die aan onderzoekers en hun team worden gesteld zijn zoals gezegd toegenomen en binnen het LUMC rees de afgelopen jaren het besef dat de kwaliteit van klinisch onderzoek net zo sterk is als de zwakste schakel in het geheel. De indruk was dat de nieuwe regelgeving niet overal goed geland was. Dit was aanleiding voor de Raad van Bestuur om een commissie Good Research Practice op te richten.

Deze commissie doet proefwetenschapsvisitaties bij de verschillende afdelingen in huis en houdt zich ook bezig met praktische hulp in een soort wegenwachtkloket voor onderzoekers en door het aanbieden van cursussen. De oprichting van een onafhankelijke veiligheidscommissie voor in eerste instantie onderzoeker geïnitieerde trials hoort hier ook bij. Ik denk dat het LUMC zeer vooruitstrevend is met dit initiatief waar ik dan ook met plezier aan bijdraag. Een andere ontwikkeling die hierin past is de oprichting van een Clinical Trial Unit in het LUMC voor patiëntgebonden vroegklinisch onderzoek. De unieke locatie van het LUMC binnen het bioscience-park met de faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen, het LACDR, CHDR en diverse bioscience-bedrijven, zoals to-BBB in de achtertuin biedt voldoende perspectief om de bestaande expertise in het LUMC hiermee te verbinden. Binnen de klinische afdeling oncologie van het LUMC groeien we qua capaciteit voor wat betreft dit type onderzoek uit onze jas en de Clinical Trial Unit zal een welkome kwaliteitsverbetering zijn. Niet alleen de oncologie is hierbij gebaat maar ook andere afdelingen binnen het LUMC. Door samenwerking binnen het Leiden Bioscience Park en in de toekomst ook in de zogenaamde Medical Delta met de Technische Universiteit Delft en de Erasmus Universiteit verwacht ik dat we een enorm potentieel hebben om oncologische aandoeningen steeds beter op basaal genetisch en moleculair functioneel niveau te begrijpen waardoor we steeds meer passende behandelingen en technische vernieuwingen kunnen gaan introduceren.

Ik heb in de voorbije periode duidelijk gemaakt dat maatwerk binnen de oncologie mijn motto is. In mijn geval is het duidelijk, zonder teamwerk geen maatwerk. Kortom de tijd is aangebroken voor het dankwoord. Er zijn veel mensen die mij geïnspireerd hebben en veel mensen om te bedanken.

Allereerst wil ik de Rector Magnificus, de leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum en de leden van de benoemingscommissie hartelijk danken voor

het instellen van de leerstoel experimentele oncologische farmacotherapie en voor het in mij gestelde vertrouwen. Voor mij was het een kroon op mijn werk en een officiële verankering van mijn onderzoekslijn in de organisatie van het LUMC.

Hooggeleerde Nortier, beste Hans. Het was een voorrecht de afgelopen 10 jaar met zo'n ervaren rot in het vak gewerkt te mogen hebben. Je bindende kwaliteiten in allerlei gremia heb ik met bewondering gevolgd en daarmee heb je met name voor de behandeling van borstkanker en de geriatrische oncologie heel veel bereikt.

Hooggeleerde Guchelaar, beste Henk-Jan. Toen jij in het LUMC kwam zei Hans dat ik maar eens een keer met je moest gaan praten. Ik had toen nog niet kunnen bevroeden dat we samen een eindeloze reeks promovendi zouden gaan begeleiden. Het is een feest iedere keer weer nieuwe plannen te bedenken, vooral ook als we samen op congres gaan. Hierbij wil ook meteen alle promovendi bedanken, het is duidelijk dat we zonder jullie geen enkel plan konden uitwerken en ik vind het bewonderenswaardig hoe snel jullie je alles eigen maken.

Hooggeleerde Hogendoorn, voorzitter van de benoemingscommissie, beste Pancras. Als iemand gedreven is dan ben jij het wel, je hebt hart voor de sarcomen-zaak en kent alle wegen. Het is een plezier om met zo'n grootheid in de internationale sarcomen-wereld te mogen samenwerken en te mogen sparren. De nieuwe projecten die we nu gestart zijn, zijn weer een mooie uitdaging.

Hooggeleerde Verweij, beste Jaap. Onder jouw inspirerende supervisie heb ik een aantal jaren mogen werken in een leerzame experimenteel oncologische farmacotherapeutische omgeving waar ook nog eens veel sarcomen behandeld worden. Het was de basis voor mijn leeropdracht. Ik zie uit naar een verdere samenwerking met je in de toekomst.

Dear Alex and Sharyn: thanks for coming all the way from St Jude's, Memphis, to here and for the excellent lectures you gave today on pharmacogenetics. Alex was my inspiring mentor in the early days and it has been a pleasure that we now all continue to work in the same field.

Dear Bass. A real Oxford professor coming today to give a talk and to join today's festivities is a real honor. We are both on the same track, trying to make the EUROSARC bone trials happening and working on other projects. Quite a challenge but together we can do it.

Daarnaast wil ik mijn directe collegae, ook van de radiotherapie bedanken: het is een veeleisende baan met allerlei uitdagingen en verplichtingen: jullie doen het geweldig en staan je mannetje in deze immer drukke tijden. Zonder secretaresses zou het ons nooit lukken: in mijn geval: Wendy en Ellie, bedankt! Verder wil ik het researchteam onder leiding van Jan Ouwerkerk bedanken, het datamanagement team onder leiding van Birgit van den Bos en alle verpleegkundigen op de afdeling, zonder jullie inzet en kunde geen experimentele farmacotherapie en tevreden patiënten, dat is duidelijk.

Toot en Dré, ik vind het fantastisch dat jullie er bij zijn vandaag. En, ja mam, ik blijf sinds ik professor ben ook nog patiënten zien. Je hebt gelijk daar draait het allemaal om.

Je moet als oncoloog toch een wat optimistische inslag hebben en kunnen laveren tussen empathie en voldoende afstand kunnen nemen door stoom afblazen en afleiding. In mijn geval is een sterk en liefdevol thuisfront daarvoor essentieel. Gelukkig heb ik dat. Lieve Dop, Bente, Pepijn en Veerle bedankt, jullie zijn **mijn** maatwerk!

Ik heb gezegd.

PROF.DR. A.J. (HANS) GELDERBLOM



- 1991 Artsexamen Vrije Universiteit Amsterdam
- 1991-1992 Dienstplichtig arts Koninklijke Marine
- 1993-1998 Opleiding tot internist in Academisch Ziekenhuis Utrecht en Streekziekenhuis Hilversum
- 1998-2001 Opleiding tot internist-oncoloog en junior stafid in Daniël den Hoed Kliniek
- 2001 Promotie Erasmus Universiteit: "Pharmacological aspects of new classes of anti-cancer agents: inhibitors of topoisomerase I or tubulin"
- 2001-heden Stafid medische oncologie Leids Universitair Medisch Centrum
- 2010 Benoeming tot hoogleraar interne geneeskunde, in het bijzonder de experimentele oncologische farmacotherapie

Kanker is helaas nog steeds een groeimarkt en de kosten per behandeling worden steeds hoger in een krimpende economie. Ondanks de in het verleden behaalde successen zijn de verschillende behandelingen maar bij een deel van de patiënten werkzaam, is het optreden van bijwerkingen nog grotendeels onvoorspelbaar en blijven nieuwe effectievere behandelingen onmisbaar. Het is daarom noodzakelijker dan ooit om door selectie van patiënt en tumor tot betere en daardoor kosteneffectievere behandelingen te komen. Dit vormt de kern van de leeropdracht experimentele oncologische farmacotherapie. Door middel van kiembaan DNA onderzoek binnen het vakgebied farmacogenetica en bloedspiegelbepalingen wordt gezocht naar maatwerk van behandelingen. Verder onderzoek naar profielen en ontregelde groeisignalen van tumoren kan leiden tot betere inzet van bestaande geneesmiddelen en nieuwe behandelingen. Dit concept wordt door mij vooral toegepast bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor bot- en wekedelen-sarcomen, een van de expertisegebieden van het LUMC. Randvoorwaarden voor succesvol experimenteel oncologisch farmacotherapeutisch onderzoek zijn: samenwerking binnen een clinical trial unit en continuering van gerichte verwijzingen van patiënten naar academische en categorale expertisecentra ondanks de verdergaande centralisatie buiten deze centra.



Universiteit Leiden